

TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT

0 149 197 B1

⑪



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪

Publication number: **0 149 197
B1**

⑫

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

⑬ Date of publication of patent specification: **21.03.90**

⑭ Int. Cl.⁴: **A 61 K 9/18, C 08 B 37/16**

⑮ Application number: **84115965.0**

⑯ Date of filing: **20.12.84**

⑰ **Pharmaceutical compositions containing drugs which are instable or sparingly soluble in water and methods for their preparation**

⑱ Priority: **21.12.83 DE 3346123**

⑲ Date of publication of application:
24.07.85 Patentblatt 85/30

⑳ Publication of the grant of the patent:
21.03.90 Patentblatt 90/12

㉑ Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

㉒ References cited:

**WO-A-82/00251
FR-A-1 648 917
FR-A-2 484 252
US-A-3 453 259**

**Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem
Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die
nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.**

㉓ Proprietor: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutsebaan 30
B-2340 Beerse (BE)

㉔ Inventor: **Brauns, Ulrich**
Föhrer Weg 7
D-2300 Kiel (DE)
Erfinder: **Müller, B. W. W., Prof., Dr.**
Schlottfeldtberg 14a
D-2302 Flintbek (DE)

㉕ Representative: **UEXKÜLL & STOLBERG Patentanwälte**
Beselerstrasse 4
D-2000 Hamburg 52 (DE)

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European patent convention).

EP 0 149 197 B1

**Pharmaceutical compositions containing drugs which
are instable or sparingly soluble in water
and methods for their preparation**

Description

5 The invention relates to pharmaceutical compositions containing drugs which are instable or only sparingly soluble in water, and methods for their preparation. The compositions are characterized by increased water solubility and improved stability.

10 A large number of drugs is only poorly or sparingly soluble in water so that suitable application forms like drop solutions or injection solutions are being prepared using other polar additives like propylene glycol etc. If the drug molecule has basic or acidic groups there exists the further possibility of increasing the water solubility by salt formation. As a rule this results in decreased efficacy or impaired chemical stability. Due to the shifted
15 distribution equilibrium the drug may penetrate the lipophilic membrane only slowly corresponding to the concentration of the non-dissociated fraction while the ionic fraction may be subject to a rapid hydrolytic decomposition.

20 Additional "water-like" solvents like low molecular polyethylene glycols or 1,2-propylene glycol are therefore used in the preparation of aqueous solutions of sparingly water-soluble drugs which glycols, however, cannot be considered pharmacologically inert, or the drug is solubilized using surfactants so that the drug molecules are occluded in micelles. This solubilization has numerous disadvantages: The surfactant molecules used have frequently a strongly haemolytic effect and the drug needs to pass out
25 of the micelle by diffusion after the application. This results in a retard effect (compare B.W. Müller, Gelbe Reihe, Vol. X, pages 132ff (1983)).

Accordingly it may be stated that there exists no satisfactory and generally applicable method of solubilization.

For solid drugs it is also important to render the sparingly water-soluble drug water-soluble since a good solubility increases the bioavailability of the drug. It has been described that inclusion compounds, e.g. with urea or complexes of polyvinyl pyrrolidone may improve the solubility of a compound but in aqueous solution they are not stable. Such inclusion compounds are therefore at best suitable for solid application forms of drugs.

This is different when using α -, β -, and γ -cyclodextrin which can bind a drug in its ring also in aqueous solution (W. Sanger, *Angewandte Chemie* 92, 343 (1980)). However, it is disadvantageous that the β -cyclodextrin itself is only poorly water-soluble (1.8 g/100 mL) so that the therapeutically necessary drug concentrations are not achieved.

If a derivative is formed of the cyclodextrin its solubility and therefore the amount of dissolved drug may be considerably increased. Thus, German Offenlegungsschrift 31 18 218 discloses a solubilization method using methylated β -cyclodextrin as monomethyl derivative with 7 methyl groups and especially as dimethyl derivative with 14 methyl groups. With the 2,6-di-O-methyl derivative it is for instance possible to increase the water solubility of indomethacin 20.4-fold and that of digitoxin 81.6-fold.

In WO-A-820 051 inclusion complexes of retinoids with cyclodextrins and cyclodextrin derivatives are described. The rationale of the publication (or: the publication is based on the problem...) is the reduction of toxic side effects of retinoids by modification of the molecular structure and/or by complexation with cyclodextrins. The solubility of these substances (retinoids) in lipids shall be lowered and the tendency of accumulation in adipose tissue shall be reduced or avoided. In the publication, α , β and γ cyclodextrins and their derivatives are described to be equally suitable for complexation whereas mainly methoxy-derivatives of α , β and γ cyclodextrins are mentioned (listed) as examples.

However, for therapeutical use the methyl derivatives of β -cyclodextrin show serious draw backs. Due to their increased lipophilicity they have a haemolytic effect and they further cause irritations of the mucosa and eyes. Their acute intravenous toxicity is still higher than the already considerable toxicity of the unsubstituted β -cyclodextrin. It is a further serious disadvantage for the practical application that the solubility of the dimethyl β -cyclodextrin and its complexes suffers a steep decrease at higher temperatures so that crystalline dextrin precipitates upon heating. This phenomenon makes it very difficult to sterilize the solutions at the usual temperatures of 100 to 121°C.

Quite surprisingly it has now been found that certain other β -cyclodextrin derivatives can form inclusion compounds which also considerably increase the water-solubility of sparingly water-soluble and instable drugs without showing the disadvantages described above.

Subject of the invention are therefore novel pharmaceutical compositions comprising inclusion compounds of only sparingly water-soluble or in water instable drugs with a partially etherified β -cyclodextrin in which the residues are hydroxyethyl, hydroxypropyl or dihydroxypropyl groups and part of the residues may optionally be methyl or ethyl groups. The β -cyclodextrin ether have a water-solubility of more than 1.8 g in 100 mL water, except for inclusion complexes of retinoids with β -cyclodextrin ethers if the residues are hydroxyethyl, hydroxypropyl or dihydroxypropyl groups. The use of partially methylated β -cyclodextrin ethers with 7 to 14 methyl groups in the β -cyclodextrin molecule, as they are known from German Offenlegungsschrift 31 18 218 do not come under the present invention. Furthermore, inclusion complexes of retinoids with β -cyclodextrin ethers are excluded, as far as methyl-ethyl- and 2-hydroxyethyl substituents are concerned (WO-A-820 051).

5 β -cyclodextrin is a compound with ring structure consisting of 7 anhydro glucose units; it is also referred to as cycloheptaamylose. Each of the 7 glucose rings contains in 2-, 3-, and 6-position three hydroxy groups which may be etherified. In the partially etherified β -cyclodextrin derivatives used according to the invention only part of these hydroxy groups is etherified with hydroxyalkyl groups and optionally further with methyl or ethyl groups. When etherifying with 5-hydroxy alkyl groups which can be carried out by reaction with the corresponding alkylene oxides, the degree of substitution is stated as molar substitution (MS), viz. in mole alkylene oxide per anhydroglucose unit, compare US patent specification 34 59 731, column 4. 10 In the hydroxyalkyl ethers of β -cyclodextrin used in accordance with the invention the molar substitution is between 0.05 and 10, preferably between 0.2 and 2. Particularly preferred is a molar substitution of about 0.25 to about 1.

15 The etherification with alkyl groups may be stated directly as degree of substitution (DS) per glucose unit which - as stated above - is 3 for complete substitution. Partially etherified β -cyclodextrins are used within the invention which comprise besides hydroxyalkyl groups also alkyl groups, especially methyl or ethyl groups, up to a degree of substitution of 0.05 to 20 2.0, preferably 0.2 to 1.5. Most preferably the degree of substitution with alkyl groups is between about 0.5 and about 1.2.

The molar ratio of drug to β -cyclodextrin ether is preferably about 1:6 to 4:1, especially about 1:2 to 1:1. As a rule it is preferred to use the complex forming agent in a molar excess.

25 Useful complex forming agents are especially the hydroxyethyl, hydroxypropyl and dihydroxypropyl ether, their corresponding mixed ethers, and further mixed ethers with methyl or ethyl groups, such as methyl-hydroxyethyl, methyl-hydroxypropyl, ethyl-hydroxyethyl and ethyl-hydroxypropyl ether of β -cyclodextrin.

The preparation of the hydroxyalkyl ethers of β -cyclodextrin may be carried out using the method of US patent specification 34 59 731. Suitable preparation methods for β -cyclodextrin ethers may further be found in J. Szejtli et al., *Stärke* 32, 165 (1980) and A.P. Croft and R.A. Bartsch, *Tetrahedron* 39, 1417 (1983). Mixed ethers of β -cyclodextrin can be prepared by reacting β -cyclodextrin in a basic liquid reaction medium comprising an alkali metal hydroxide, water and optionally at least one organic solvent (e.g. dimethoxyethane or isopropanol) with at least two different hydroxyalkylating and optionally alkylating etherifying agents (e.g. ethylene oxide, propylene oxide, methyl or ethyl chloride).

Drugs exhibiting a significantly increased water-solubility and improved stability, respectively, after having been transferred into inclusion compounds with the above-mentioned β -cyclodextrin ethers are those having the required shape and size, i.e. which fit into the cavity of the β -cyclodextrin ring system. This includes for instance non-steroid anti-rheumatic agents, steroids, cardiac glycosides and derivatives of benzodiazepine, benzimidazole, piperidine, piperazine, imidazole or triazole.

Useful benzimidazole derivatives are thiabendazole, fuberidazole, oxibendazole, parabendazole, cambendazole, mebendazole, fenbendazole, flubendazole, albendazole, oxfendazole, nocodazole and astemizole. Suitable piperidine derivatives are fluspirilene, pimozide, penfluridole, loperamide, astemizole, ketanserine, levocabastine, cisapride, altanserine, and ritanserine. Suitable piperazine derivatives include lidoflazine, flunarizine, mianserine, oxatomide, miflozine and cinnarizine. Examples of suitable imidazole derivatives are metronidazole, ornidazole, ipronidazole, tinidazole, isoconazole, nimorazole, burimamide, metiamide, metomidate, enilconazole, etomidate, econazole, clotrimazole, carnidazole, cimetidine, docodazole, sulconazole, parconazole, orconazole, butoconazole, triadiminole, tioconazole, valconazole, fluotrimazole, ketoconazole, oxiconazole, lombazole, bifonazole,

oxmetidine, fenticonazole and tubulazole. As suitable triazole derivatives there may be mentioned virazole, itraconazole and terconazole.

5 Particularly valuable pharmaceutical compositions are obtained when converting etomidate, ketoconazole, tubulazole, itraconazole, levocabastine or flunarizine into a water-soluble form using the complex forming agents of the invention. Such compositions are therefore a special subject of the present invention.

10 The invention is further directed to a method of preparing pharmaceutical compositions of sparingly water-soluble or water-unstable drugs which is characterized by dissolving the β -cyclodextrin ether in water and adding thereto the selected drug as well as optionally drying the solution of the formed inclusion compound using methods known per se. Formation of the solution may take place at temperatures between 15 and 35°C.

15 The drug is suitably added stepwise. The water may further comprise physiologically compatible compounds such as sodium chloride, potassium nitrate, glucose, mannitol, sorbitol, xylitol or buffers such as phosphate, acetate or citrate buffer.

20 Using β -cyclodextrin ethers in accordance with the invention it is possible to prepare application forms of drugs for oral, parenteral or topical application, e.g. infusion and injection solutions, drop solutions (e.g. eye drops or nasal drops), sprays, aerosols, syrups, and medical baths.

The aqueous solutions may further comprise suitable physiologically compatible preserving agents such as quaternary ammonium soaps or chlorbutanol.

25 For the preparation of solid formulations the solutions of the inclusion compounds are dried using conventional methods; thus the water may be

evaporated in a rotation evaporator or by lyophilization. The residue is pulverized and, optionally after addition of further inert ingredients, converted into uncoated or coated tablets, suppositories, capsules, creams or ointments.

5 The following examples serve to illustrate the invention which, however, is not restricted to the examples.

The phosphate buffer solution mentioned in the examples had a pH of 6.6 and the following composition:

10	KH ₂ PO ₄	68.05 g
	NaOH	7.12 g
	Aqua demin. ad.	5000.0 g

All percentages are percent by weight.

Example 1

15 Starting from a 7% stock solution of hydroxyethyl β -cyclodextrin (MS 0.43) in phosphate buffer solution a dilution series was prepared so that the complex forming agent concentration was increased in steps of 1%. 3 mL of these solutions were pipetted into 5 mL snap-top-glasses containing the drug to be tested. After shaking for 24 hours at 25°C the solution was filtered through a membrane filter (0.22 microns) and the dissolved drug
20 content was determined spectrophotometrically. Figures 1, 3 and 4 show the increase of the drug concentration in solution in relation to the concentration of the complex forming agent for indomethacin (figure 1), piroxicam (figure 3) and diazepam (figure 4). The maximum drug concentration is limited by the saturation solubility of the cyclodextrin derivative in the buffer which in
25 the case of hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) is reached at 7.2 g/100 mL.

When comparing for instance the results obtained with indomethacin to those given in German Offenlegungsschrift 31 18 218 for 2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin (figure 2) it will be observed that the hydroxyethyl derivative has a significantly higher complex formation constant (compare the different slopes in figures 1 and 2).

Example 2

A. The saturation solubility at 25°C of different drugs was determined using a 10% hydroxypropyl- β -cyclodextrin solution (MS 0.35) in phosphate buffer solution under the same conditions as in example 1. The saturation solubilities S_1 in phosphate buffer solution and S_2 in phosphate buffer solution and 10% added hydroxypropyl- β -cyclodextrin are given in table 1.

Table 1

Drugs	S_1 (mg/mL)	S_2 (mg/mL)	Ratio $S_1:S_2$
Indomethacin	0.19	5.72	1: 30.1
Digitoxin	0.002	1.685	1: 842.5
Progesterone	0.0071	7.69	1:1083.0
Dexamethasone	0.083	14.28	1: 172.0
Hydrocortisone	0.36	21.58	1: 59.9
Diazepam	0.032	0.94	1: 29.4

B. The solubility of drugs in a 4% aqueous solution of hydroxypropyl-methyl- β -cyclodextrin (DS 0.96; MS 0.43) was determined in a similar manner. The results obtained are summarized in the following table 2 in which the ratio R of the saturation solubility in water or at the stated pH, respectively, with and without addition of β -cyclodextrin derivative is stated for each drug. The solutions

prepared according the invention were further found to be significantly more stable when compared with aqueous solutions.

Table 2

	Drug		R
5	Itraconazole	at pH 5	96
		at pH 2.5	75
	Flunarizine		18
	Levocabastine	at pH 9.5	81
		at pH 7.4	8
10	Ketoconazole		85
	Flubendazole		30
	Tubulazole		43
	Cisapride		3
	Loperamide		62
15	Etomidate		8.5
	Cinnarizine	at pH 5	28
		at pH 3	12

Example 3

In 10 mL phosphate buffer solution 0.7 g hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) were dissolved together with 0.04 g indomethacin at 25°C until a clear solution was formed. This solution was filtered through a membrane filter (0.22 microns) and filled under laminar flow into a pre-sterilized injection bottle which was stored at 21°C (B). In a parallel test a saturated indomethacin solution in a phosphate buffer solution (0.21 mg/mL) was stored under the same conditions (A). The drug concentrations determined by high pressure liquid chromatography are given in table 3. The great improved stability of the composition according to the invention is apparent.

Table 3

Storing Time in weeks	Indomethacin A	Content (%) B
0	100.1	99.7
2	91.2	99.9
4	79.1	98.1
6	69.8	98.6
8	64.8	98.4

Example 4 (Injectable formulation)

0.35 g hydroxypropyl- β -cyclodextrin (MS 0.35) were dissolved in 5 mL of physiological sodium chloride solution and warmed to about 35°C whereafter 3 mg diazepam were added. After storing for a short time a clear solution was obtained which was filled into an ampule after filtration through a membrane filter (0.45 microns).

Example 5 (Tablet)

In 100 mL water 7 g hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) and 0.5 g medroxyprogesterone acetate were dissolved. The water was then evaporated in a rotation evaporator. The residue (75 mg) was powdered and after addition of 366 mg calcium hydrogen phosphate.2H₂O, 60 mg corn starch, 120 mg cellulose powder (microcrystalline), 4.2 mg highly dispersed silica (AEROSIL^R 200) and 4.8 mg magnesium stearate tablets with a weight of 630.0 mg and comprising 5 mg drug per unit dose were made. The dissolution rate of the medroxyprogesterone acetate from this formulation is 21 times higher when compared to a tablet comprising the same inert ingredients without addition of the β -cyclodextrin ether.

Example 6

5 g hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) and 14 mg vitamin A-acetate were dissolved under stirring in 100 mL water or sugar solution (5% aqueous solution) within 2.5 hours under a nitrogen atmosphere. After filtration through a membrane filter (0.45 microns) the solution was filled into ampules and sterilized or filled into dropper bottles with addition of 0.4% chlor butanol as preserving agent.

Example 7

5 or 7.5 g hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) and 0.5 or 0.75 g Lidocaine were dissolved in 100 mL of physiological sodium chloride solution at 30°C (B). Injection solutions, eye droplets and solutions for topical use were prepared therefrom as described in example 6. When comparing the anaesthetic effect of these solutions in animal tests with an aqueous lidocaine HCl solution (A) one observes an extension of the duration of the effect by 300%. Test: rats, injection of 0.1 mL into the tail root in the vicinity of the right or left nerve filaments and electrical irritation. The test results are summarized in table 4.

Table 4

Drug Concentration (%)	Duration of effect (min)		Extension %
	A	B	
0.5	56	163	291
0.75	118	390	330

Example 8

6 mg dexamethasone and 100 mg hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) were dissolved in 5 mL water, sterilized by filtration through a membrane

filter (0.22 microns) and packed into an aerosol container allowing to dispense 0.1 mL per dose.

Example 9

The acute intravenous toxicity of some β -cyclodextrins was tested on rats with the following results. It was surprisingly found that the toxicity of the derivatives used according to the invention is lower by an entire order of magnitude.

Table 5

LD₅₀ in rats (i.v.) in mg/Kg bodyweight

10	β -cyclodextrin	453
	dimethyl- β -cyclodextrin (DS 2.0)	200-207
	hydroxypropyl-methyl- β -cyclodextrin (DS 0.96; MS 0.43)	> 2000*

* a higher dose has not been tested. In mice the value was > 4000 mg/Kg.

The haemolytic effect of the methylether according to German Offenlegungsschrift 31 18 218 was compared to that of an ether used according to the invention. To this end 100 μ l of a physiological sodium chloride solution with a cyclodextrin content of 10%, 800 μ l of a buffer (400 mg MOPS, 36 mg Na₂HPO₄ . 2 H₂O, 1.6 g NaCl in 200 mL H₂O) and 100 μ l of a suspension of human red blood cells (three times washed with sodium chloride solution) were mixed for 30 minutes at 37°C. Thereafter the mixture was centrifuged and the optical density was determined at 540 nm.

Controls:

- a) 100 μ l sodium chloride solution + buffer \rightarrow 0% haemolysis
- b) 900 μ l water \rightarrow 100% haemolysis.

The results obtained are summarized in the following table 6 in which the concentrations are stated at which 50% and 100% haemolysis occurred.

Table 6

Substance	C ₅₀ %	C ₁₀₀ %
Dimethyl- β -CD (DS 2.0)	0.33%	0.5%
Methyl- β -CD (DS 1.79)	0.53	0.8
Hydroxypropyl- methyl- β -CD (DS 0.96; MS 0.43%)	1.5	4

The results show that the haemolytic effect of the hydroxypropylmethyl ether is about 5 to 8 times weaker than that of the dimethyl ether according to the prior art. Animal tests have further shown that the hydroxyalkyl ethers do not cause irritation of the mucosa and eyes in contrast to the methyl ethers.

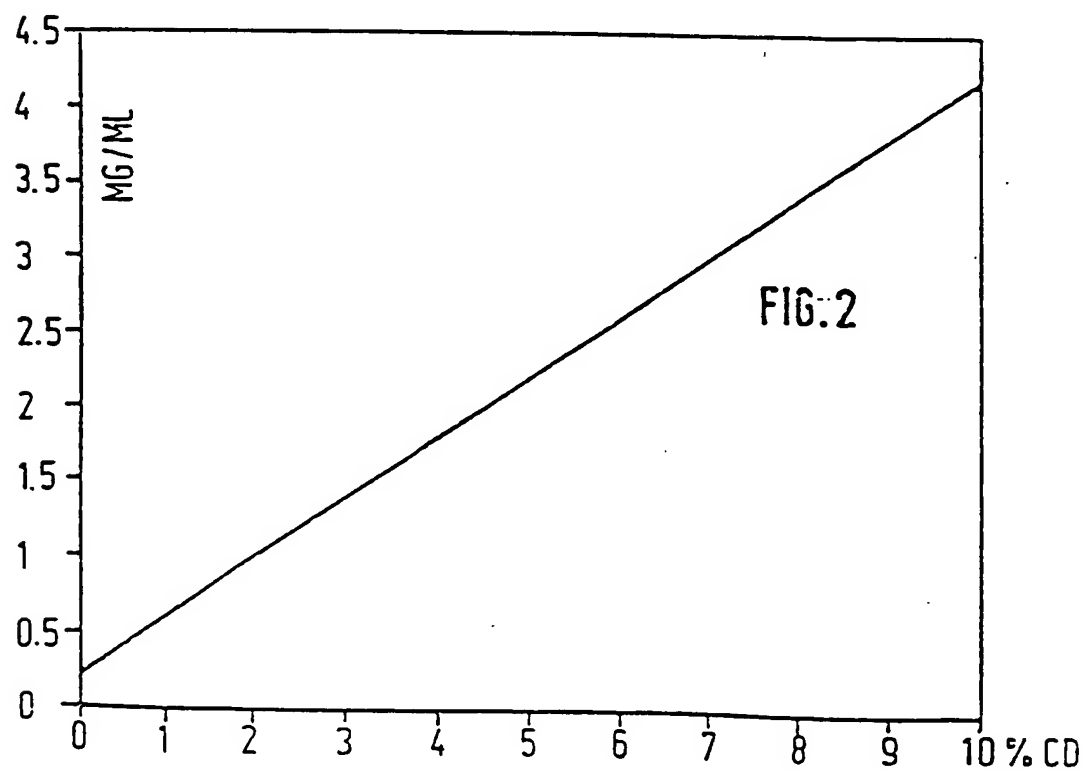
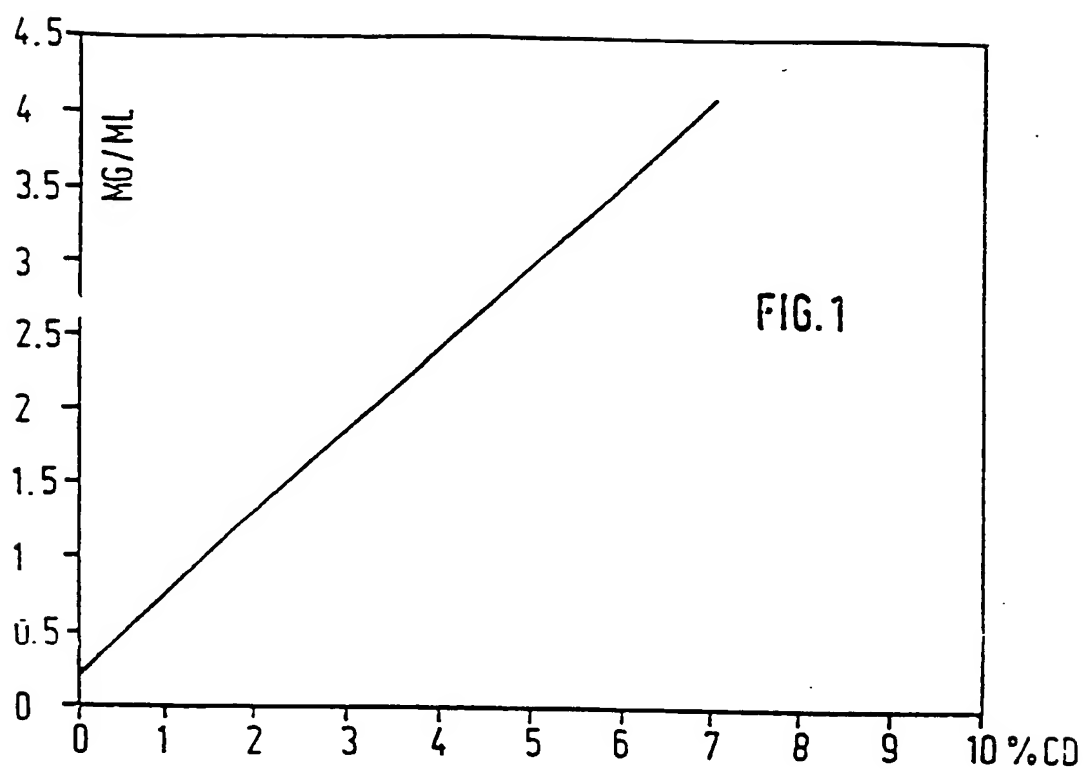
Claims

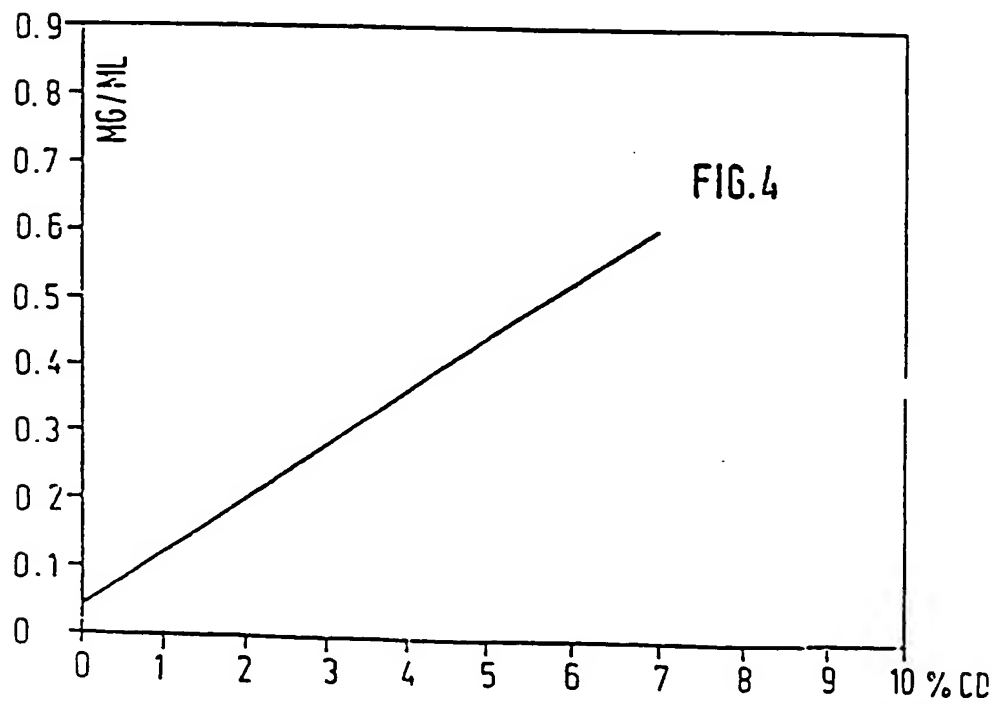
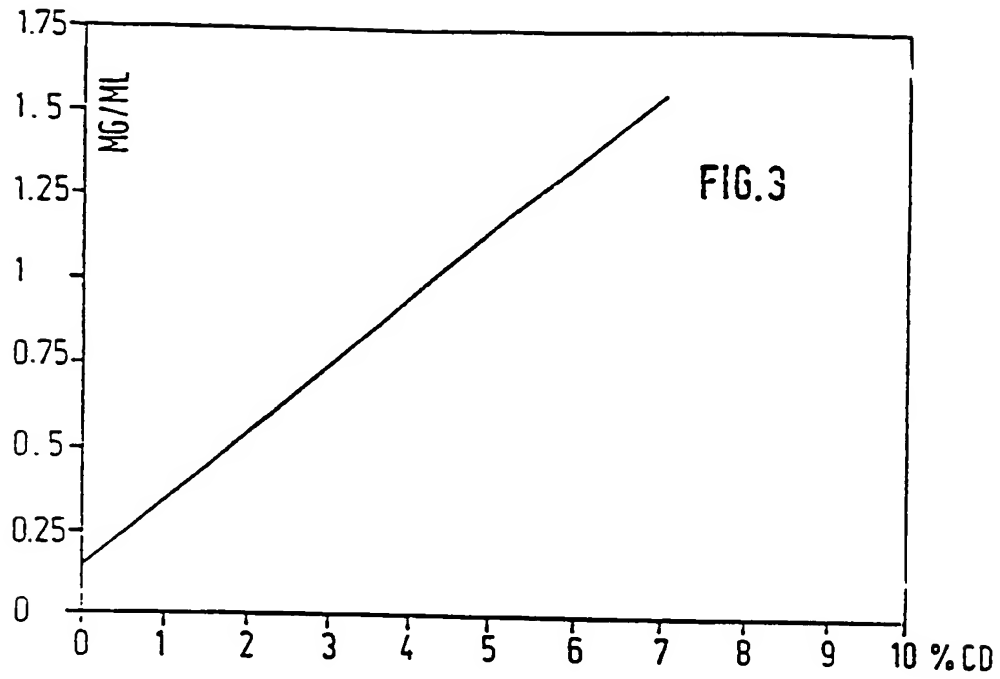
1. A pharmaceutical preparation containing inclusion complexes of medicinal substances which are sparingly water-soluble or are instable in water, with a partially etherified β -cyclodextrin, the ether substituents of which are hydroxyethyl, hydroxypropyl or dihydroxypropyl groups, wherein one portion of the ether substituents may optionally be methyl or ethyl groups and the β -cyclodextrin ether has a water-solubility of more than 1.8 g in 100 mL of water,

wherein inclusion complexes of retinoids with β -cyclodextrin ethers are excluded insofar as their ether substituents are methyl, ethyl and 2-hydroxy-ethyl groups.

- 5 2. A preparation according to Claim 1, characterized in that it contains a partially etherified β -cyclodextrin which has a molar degree of substitution for the hydroxyalkyl substituents of from 0.05 to 10 and a degree of substitution for the alkyl substituents of from 0.05 to 2.0.
- 10 3. A preparation according to either Claim 1 or Claim 2, characterized in that it contains the medicinal substance and the β -cyclodextrin ether in a molar ratio of from 1:6 to 4:1.
4. A preparation according to any one of Claims 1 to 3, characterized in that as medicinal substance it contains a non-steroid antirheumatic agent, a steroid, a cardiac glycoside or derivatives of benzodiazepin, benzimidazole, piperidine, piperazine, imidazole or triazole.
- 15 5. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterized in that as medicinal substance it contains etomidate.
6. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterized in that as medicinal substance it contains ketoconazole.
- 20 7. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterized in that as medicinal substance it contains itraconazole.
8. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterized in that as medicinal substance it contains levocabastine.
9. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterized in that as medicinal substance it contains flunarizine.

10. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterized in that as medicinal substance it contains tubulazole.
- 5 11. A process for the preparation of a pharmaceutical preparation according to any one of Claims 1 to 10, characterized in that the β -cyclodextrin ether is dissolved in water and the corresponding medicinal substance is added and, optionally, the resultant solution of the inclusion complex is dried in accordance with per se known methods.
- 10 12. A process according to Claim 11, characterized in that the residue obtained after removal of the solvent is pulverized and, optionally after the addition of further adjuvants, is converted into a solid administration form.
- 15 13. A process according to Claim 11 or Claim 12, characterized in that further physiologically compatible substances are added to the water.
14. A process according to Claim 13, characterized in that common salt, glucose, mannitol, sorbitol, xylitol or a phosphate or citrate buffer is added to the water.





19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer: **0 149 197
B1**

12

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

45 Veröffentlichungstag der Patentschrift:
21.03.90

51 Int. Cl. ⁵: **A 61 K 9/18, C 08 B 37/16**

21 Anmeldenummer: 84115965.0

22 Anmeldetag: 20.12.84

54 Pharmazeutische Präparate von in Wasser schwerlöslichen oder instabilen Arzneistoffen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

30 Priorität: 21.12.83 DE 3346123

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
24.07.85 Patentblatt 85/30

45 Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
21.03.90 Patentblatt 90/12

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

56 Entgegenhaltungen:
WO-A-82/00251
FR-A-1 548 917
FR-A-2 484 252
US-A-3 453 259

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

73 Patentinhaber: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
Turnhoutsebaan 30
B-2340 Beerse (BE)

72 Erfinder: Brauns, Ulrich
Föhler Weg 7
D-2300 Kiel (DE)
Erfinder: Müller, B. W. W., Prof., Dr.
Schlotfeldtsberg 14a
D-2302 Flintbek (DE)

74 Vertreter: UEXKÜLL & STOLBERG Patentanwälte
Beselerstrasse 4
D-2000 Hamburg 52 (DE)

EP 0 149 197 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate von in Wasser schwer löslichen oder instabilen Arzneistoffen sowie Verfahren zur deren Herstellung. Die Präparate zeichnen sich durch eine erhöhte Wasserlöslichkeit und verbesserte Stabilität aus.

Eine große Zahl von Arzneistoffen ist in Wasser nur sehr schlecht oder wenig löslich, so daß entsprechende Arzneiformen wie Tropfen oder Injektionslösungen unter Verwendung anderer polarer Hilfstoffe wie Propylenglykol usw. hergestellt werden. Falls das Arzneistoffmolekül basische oder saure Gruppen trägt, besteht ferner die Möglichkeit, durch Salz-
bildung die Wasserlöslichkeit zu erhöhen. In der Regel geht dies mit einer Verminderung der Wirkung oder mit einem Verlust der chemischen Stabilität einher. Aufgrund des veränderten Verteilungsgleichgewichtes vermag der Arzneistoff nämlich nur noch langsam entsprechend der Konzentration seines nichtdissoziierten Anteils in die lipophile Membran einzudringen, während der ionogene Anteil einer schnellen hydrolytischen Zersetzung unterliegen kann.

Bei der Herstellung von wässrigen Lösungen schwer wasserlöslicher Wirkstoffe verwendet man daher entweder zusätzliche "wasserähnliche" Lösungsmittel wie niedermolekulare Polyethylenglykole oder 1,2-Propylenglykol, die jedoch nicht als pharmakologisch inert zu bezeichnen sind, oder man solubilisiert den Wirkstoff unter Verwendung von Tensiden durch Einschluß der Arzneistoffmoleküle in Mizellen. Diese Solubilisation hat aber zahlreiche Nachteile: die verwendeten Tensidmoleküle wirken häufig stark hämolytisch und der Arzneistoff muß nach Applikation durch Diffusion die Mizelle verlassen. Dies führt zu einem Retardeffekt (vgl. B. W. Müller, Gelbe Reihe, Band X, S. 132 ff (1983)).

Man kann also sagen, daß es keine befriedigende und allgemein anwendbare Methode zur Lösungsvermittlung gibt.

Auch für feste Arzneistoffe ist es wichtig, daß der schwer wasserlösliche Wirkstoff in eine wasserlösliche Form gebracht wird, da eine gute Löslichkeit die Verfügbarkeit des Wirkstoffes erhöht. Es wurde schon beschrieben, daß Einschlußverbindungen z. B. mit Harnstoff oder Komplexe mit Polyvinylpyrrolidon die Löslichkeit eines Stoffes verbessern können, jedoch sind sie in wässriger Lösung nicht mehr beständig. Solche Einschlußverbindungen sind daher allenfalls für feste Arzneiformen geeignet.

Anders ist dies beim Einsatz von (α -, β - und γ -Cyclodextrin, das einen Arzneistoff auch in wässriger Lösung in seinem Ring komplex binden kann (W. Sängler, Angew. Chemie 92, 343 (1980)). Nachteilig ist jedoch, daß das β -Cyclodextrin selbst nur schlecht wasserlöslich ist (1,8 g pro 100 ml), so daß die therapeutisch erforderlichen Arzneistoffkonzentrationen nicht erreicht werden.

Derivatisiert man den Hilfsstoff Cyclodextrin, so kann seine Löslichkeit und damit auch die Menge des in Lösung gebrachten Arzneistoffes erheblich erhöht werden. So wird in der DE-A-3 118 218 die Lösungsvermittlung mit methyliertem β -Cyclodextrin als Monomethylderivat mit 7 Methylgruppen und insbesondere als Dimethylderivat mit 14 Methylgruppen beschrieben. Mit dem 2,6-Di-O-methylderivat kann z. B. die Löslichkeit von Indometacin in Wasser um das 20,4-fache, diejenige von Digitoxin um das 81,6-fache gesteigert werden.

In der WO-A-820 051 werden Einschlußverbindungen von Retinoiden mit Cyclodextrinen und Cyclodextrinderivaten beschrieben. Das der Veröffentlichung zugrundeliegende Problem ist die Senkung der toxischen Nebenwirkungen von Retinoiden durch Modifikation der Molekularstruktur und/oder Komplexierung mit Cyclodextrinen. Die Fettlöslichkeit der Substanzen soll verringert und damit deren Neigung zur Konzentration im Fettgewebe gesenkt oder vermieden werden. In der Veröffentlichung werden α -, β - und γ -Cyclodextrine sowie deren Derivate für die Komplexierung als gleichermaßen geeignet bezeichnet, während als Einzelbeispiele für verwendbare Derivate in erster Linie Methoxyderivate von α -, β - und γ -Cyclodextrinen genannt werden.

Für die therapeutische Anwendung weisen die Methylderivate des β -Cyclodextrins jedoch schwerwiegende Nachteile auf. Aufgrund ihrer erhöhten Lipophilie wirken sie hämolytisch und führen auch zu Reizungen der Schleimhäute und Augen. Ihre akute intravenöse Toxizität ist noch höher als die bereits beträchtliche Toxizität des unsubstituierten β -Cyclodextrins. Für die praktische Anwendung besteht ein weiterer schwerwiegender Nachteil darin, daß die Löslichkeit des Dimethyl- β -cyclodextrins und seiner Komplexe bei höheren Temperaturen stark abnimmt, so daß bei einem Erhitzen das Dextrin auskristallisiert. Durch diese Erscheinung wird die Sterilisation der Lösungen bei den üblichen Temperaturen von 100 bis 121°C stark erschwert.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß bestimmte andere derivatisierte β -Cyclodextrine unter Bildung von Einschlußverbindungen die Wasserlöslichkeit von schwer wasserlöslichen und die Stabilität von in Wasser instabilen Arzneistoffen ebenfalls erheblich erhöhen, die geschilderten Nachteile aber nicht aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind demgemäß pharmazeutische Präparate mit einem Gehalt an Einschlußverbindungen schwer wasserlöslicher oder in Wasser instabiler Arzneistoffe mit einem partiell veretherten β -Cyclodextrin, deren Ethersubstituenten Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl- oder Dihydroxypropylgruppen sind, wobei ein Teil der Ethersubstituenten gegebenenfalls Methyl- oder Ethylgruppen sein können und der β -Cyclodextrinether eine Wasserlöslichkeit von über 1,8 g in 100 ml Wasser aufweist, wobei Einschlußverbindungen von Retinoiden mit β -Cyclodextrinethern ausgenommen sind, soweit deren Ethersubstituenten Methyl-, Ethyl- und 2-Hydroxyethylgruppen sind.

Die Verwendung von partiell methylierten β -Cyclodextrinethern mit 7 bis 14 Methylgruppen im β -Cyclodextrinmolekül, wie sie aus der DE-A-3 118 218 bekannt sind, fällt nicht unter die Erfindung. Ferner sind erfindungsgemäß Einschlußverbindungen von Retinoiden mit β -Cyclodextrinethern ausgenommen, soweit deren Ethersubstituenten Methyl-, Ethyl- und 2-Hydroxyethylgruppen sind (vgl. WO-A-820 051).

β -Cyclodextrin ist eine ringförmig aufgebaute Verbindung aus sieben Anhydroglucoseeinheiten; sie wird auch als Cyclohepta-amylose bezeichnet. Jeder der sieben Glucoseringe enthält jeweils drei Hydroxygruppen in 2-, 3- und 6-Stellung, welche verethert werden können. Bei den partiell veretherten Cyclodextrinderivaten, welche erfindungsgemäß eingesetzt werden, ist nur ein Teil dieser Hydroxygruppen mit den angegebenen Hydroxyalkylresten sowie gegebenenfalls ferner mit Methyl- oder Ethylresten verethert. Bei der Veretherung mit 5 Hydroxyalkylresten, welche durch Umsetzung mit den ent-

sprechenden Alkylenoxiden erfolgen kann, wird der Substitutionsgrad als molarer Substitutionsgrad (MS), nämlich in Mol Alkylenoxid je Anhydroglucoseeinheit angegeben, vgl. US-A-3 459 731, Spalte 4. Bei den erfindungsgemäß eingesetzten Hydroxyalkylethern des β -Cyclodextrins beträgt der molare Substitutionsgrad zwischen 0,05 und 10, vorzugsweise zwischen 0,2 und 2.

Besonders bevorzugt ist ein molarer Substitutionsgrad von etwa 0,25 bis etwa 1.

Für die Veretherung mit Alkylresten läßt sich unmittelbar der Substitutionsgrad (DS) je Glucoseeinheit angeben, welcher – wie bereits oben erwähnt – bei vollständiger Substitution 3 beträgt. Im Rahmen der Erfindung werden partiell veretherete β -Cyclodextrine eingesetzt, welche neben den Hydroxyalkylresten Alkylreste, nämlich Methyl- oder Ethylreste bis zu einem Substitutionsgrad von 0,05 bis 2,0, vorzugsweise 0,2 bis 1,5 enthalten. Besonders bevorzugt beträgt der Substitutionsgrad für die Alkylreste etwa 0,5 bis etwa 1,2.

Das Molverhältnis von Arzneistoff zu β -Cyclodextrinether beträgt vorzugsweise etwa 1 : 6 bis 4 : 1, insbesondere etwa 1 : 2 bis 1 : 1. In der Regel ist es bevorzugt, den Komplexbildner in einem molaren Überschuß einzusetzen.

Als Komplexbildner kommen die Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl- und Dihydroxypropylether sowie deren entsprechende gemischte Ether und ferner Mischether mit Methyl- oder Ethylgruppen, wie z. B. Methyl-hydroxyethyl-, Methyl-hydroxypropyl-, Ethyl-hydroxyethyl- und Ethyl-hydroxypropylether des β -Cyclodextrins in Betracht.

Die Herstellung der Hydroxyalkylether des β -Cyclodextrins kann nach dem Verfahren der US-A-3 459 731 erfolgen. Geeignete Herstellungsverfahren für β -Cyclodextrinether finden sich ferner bei J. Szejtli et al., Stärke 32, 165 (1980) und A. P. Croft und R. A. Bartsch, Tetrahedron 39, 1417 (1983). Mischether des β -Cyclodextrins lassen sich herstellen, indem β -Cyclodextrin in einem ein Alkalimetallhydroxid, Wasser und ggf. mindestens ein organisches Lösungsmittel (z. B. Dimethoxyethan oder Isopropanol) enthaltenden basischen flüssigen Reaktionsmedium mit mindestens zwei unterschiedlichen hydroxyalkylierenden und ggf. alkylierenden Veretherungsmitteln (z. B. Ethylenoxid, Propylenoxid, Methyl- oder Ethylchlorid) umgesetzt wird.

Arzneistoffe, die in Form von Einschlußverbindungen mit den genannten β -Cyclodextrinethern eine erheblich gesteigerte Wasserlöslichkeit bzw. eine höhere Stabilität zeigen, sind solche, die die entsprechende Paßform haben, d.h. sie müssen in den Hohlraum des β -Cyclodextrin-Ringsystems passen. Hierzu gehören z. B. nichtsteroidale Antirheumatika, Steroide, Herzglykoside und Derivate des Benzodiazepins, Benzimidazols, Piperidins, Piperazins, Imidazols oder Triazols.

Infrage kommende Benzimidazolderivate sind Thilabendazol, Fuberidazol, Oxibendazol, Parabendazol, Cambendazol, Mebendazol, Fenbendazol, Flubendazol, Albendazol, Oxfendazol, Nocodazol und Astemizol. Als Piperidinderivate kommen Fluspirilen, Pimozid, Penfluridol, Loperamid, Astemizol, Ketanserlin, Levocabastin, Cisaprid, Altanserlin, und Ritanserlin in Betracht. Geeignete Piperazinderivate sind Lidoflazin, Flunarizin, Mianserin, Oxatomid, Mioflazin und Cinnarizin. Als Imidazolderivate sind Metronidazol, Ornidazol, Iprnidazol, Tinidazol, Isoconazol, Nimorazol, Burimamid, Metiamid, Metomidat, Enilconazol, Etomidat, Econazol, Clotrimazol, Carnidazol, Cimetidin, Docodazol, Sulconazol, Parconazol, Orconazol, Butoconazol, Triadiminol, Tioconazol, Valconazol, Fluotrimazol, Ketoconazol, Oxiconazol, Lombazol, Bifonazol, Oxmetidin, Fenticonazol und Tubulazol zu nennen. Zu den infrage kommenden Triazolderivaten gehören Virazol, Itraconazol und Terconazol.

Besonders wertvolle pharmazeutische Präparate werden erhalten, wenn man mit Hilfe der erfindungsgemäß verwendeten Komplexbildner Etomidat, Ketoconazol, Tubulazol, Itraconazol, Levocabastin oder Flunarizin in wasserlösliche Form überführt. Diese Präparate sind deshalb ein besonderer Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen schwer wasserlöslicher oder in Wasser instabiler Arzneistoffe, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man den β -Cyclodextrinether in Wasser löst und den entsprechenden Arzneistoff zufügt sowie gegebenenfalls die erhaltene Lösung der Einschlußverbindung nach an sich bekannten Methoden trocknet. Die Bildung der Lösung kann bei Temperaturen zwischen 15 und 35°C erfolgen.

Der Arzneistoff wird dabei zweckmäßigerweise portionsweise zugesetzt. Das Wasser kann beispielsweise noch physiologisch verträgliche Substanzen wie Kochsalz, Kaliumnitrat, Glukose, Mannitol, Sorbitol, Xylitol oder Puffer wie Phosphat-, Acetat- oder Citratpuffer enthalten.

Es lassen sich mit den erfindungsgemäß verwendeten β -Cyclodextrinderivaten Arzneiformen sowohl für die orale, die parenterale als auch lokale Anwendung herstellen z. B. Infusions- und Injektionslösungen, Tropfen (z. B. Augentropfen, Nasentropfen), Sprays, Aerosole, Sirups und Bäder.

Die wässrigen Lösungen können noch geeignete, physiologisch verträgliche Konservierungsmittel enthalten, z. B. quartäre Ammoniumseifen, Chlorbutanol.

Für die Herstellung fester Zubereitungen werden die Lösungen der Einschlußverbindungen nach üblichen Methoden getrocknet; z. B. kann das Wasser am Rotationsverdampfer abgezogen oder durch Gefriertrocknung entfernt werden. Der Rückstand wird pulverisiert und gegebenenfalls nach Zusatz von weiteren Hilfsstoffen in Tabletten, Dragees Suppositorien, Kapseln oder Cremes bzw. Salben überführt.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, die jedoch keinesfalls auf die hier angeführten Beispiele beschränkt ist.

Die in den Beispielen genannte Phosphatpuffer-Lösung hatte einen pH-Wert von 6,6 und folgende Zusammensetzung:

KH ₂ PO ₄	68,05 g
NaOH	7,12 g
Aqua demin. ad	5000,0 g

Alle Prozentangaben sind Gewichtsprozent.

Beispiel 1

Ausgehend von einer 7 %-igen Stammlösung von Hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) in Phosphatpufferlösung wurde eine Verdünnungsreihe so hergestellt, daß die Komplexbildnerkonzentration in 1 % Schritten abgestuft vorlag. 3 ml von diesen Lösungen wurden in 5 ml-Schnappdeckelgläser pipettiert, die den entsprechenden Arzneistoff enthielten. Nach 24-stündigem Schütteln bei 25°C wurde die Lösung über ein Membranfilter (0.22 μ m) abfiltriert und der Gehalt an gelöstem Arzneistoff spektralphotometrisch bestimmt. Die Figuren 1, 3 und 4 zeigen die Zunahme der Arzneistoffkonzentration in Lösung in Abhängigkeit von dem Komplexbildnerzusatz für Indometacin (Fig. 1), Piroxicam (Fig. 3) und Diazepam (Fig. 4). Die maximal mögliche Arzneistoffkonzentration wird durch die Sättigungslöslichkeit des Cyclodextrinderivates im Puffer begrenzt, die im Fall des Hydroxyethyl- β -cyclodextrins (MS 0.43) bei 7,2 g/100 ml liegt.

Vergleicht man z. B. die Resultate von Indometacin mit denjenigen, die für 2,6-Di-O-methyl- β -cyclodextrin in der DE-A-3 118 218 angegeben sind (Fig. 2), so zeigt das Hydroxyethyl-Derivat eine deutlich höhere Komplexbildungskonstante (vergl. die unterschiedlichen Steigungen in Fig. 1 und 2).

Beispiel 2

A. Unter Verwendung einer 10 %-igen Hydroxypropyl- β -cyclodextrinlösung (MS 0.35) in Phosphatpufferlösung wurde unter denselben Bedingungen wie in Beispiel 1 die Sättigungslöslichkeit bei 25°C für verschiedene Arzneistoffe bestimmt. In Tabelle 1 sind die Sättigungslöslichkeit S_1 in Phosphatpufferlösung und S_2 in Phosphatpufferlösung unter Zusatz von 10 % Hydroxypropyl- β -cyclodextrin angegeben.

Tabelle 1

Arzneistoff	S_1 (mg/ml)	S_2 (mg/ml)	Verh. S_1 zu S_2
Indometacin	0,19	5,72	1: 30,1
Digitoxin	0,002	1,685	1: 842,5
Progesteron	0,0071	7,69	1: 1083,0
Dexamethason	0,083	14,28	1: 172,0
Hydrocortison	0,36	21,58	1: 59,9
Diazepam	0,032	0,94	1: 29,4

B. In ähnlicher Weise wurde die Löslichkeit von Arzneistoffen in einer 4 %-igen wässrigen Lösung von Hydroxypropyl-methyl- β -cyclodextrin (DS = 0,96; MS = 0,43) untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 2 zusammengefaßt, wobei für jeden Arzneistoff das Verhältnis R von Sättigungslöslichkeit in Wasser bzw. beim angegebenen pH-Wert mit und ohne Zusatz des β -Cyclodextrinderivates angegeben ist. In allen Fällen erwiesen sich die erfindungsgemäß hergestellten Lösungen darüber hinaus im Vergleich zu wässrigen Lösungen als wesentlich stabiler.

Tabelle 2

Arzneistoff	R
Itraconazol	bel pH 5 96 bel pH 2,5 75
Flunarizin	18
Levocabastin	bel pH 9,5 81 bel pH 7,4 8
Ketoconazol	85
Flubendazol	30
Tubulazol	43
Cisaprid	3
Loperamid	62
Etomidat	8,5
Cinnarizin	bel pH 5 28 bel pH 3 12

Beispiel 3

In 10 ml Phosphatpufferlösung wurden bei 25°C 0,7 g Hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) und 0,04 g Indometacin bis zur klaren Lösung eingearbeitet. Diese wurde durch ein Membranfilter (0,22 μ m) filtriert und unter Laminarflow in eine vorsterilisierte Injektionsflasche abgefüllt, die bei 21°C eingelagert wurde (B). Parallel dazu wurde eine gesättigte Indometacinlösung in Phosphatpufferlösung (0,21 mg/ml) unter gleichen Bedingungen aufbewahrt (A). Die hochdruckflüssigkeitschromatographisch ermittelten Wirkstoff-Konzentrationen sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Die wesentlich verbesserte Stabilität des erfindungsgemäßen Präparates ist offensichtlich.

Tabelle 3

Lagerzeit in Wochen	Gehalt an Indometacin (%)	
	A	B
0	100,1	99,7
2	91,2	99,9
4	79,1	98,1
6	69,8	98,6
8	64,8	98,4

Beispiel 4 (Injektionspräparat)

Man löste 0,35 g Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (MS 0.35) in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung, temperierte auf ca. 35°C und gab 3 mg Diazepam hinzu. Nach kurzem Rühren erhielt man eine klare Lösung, die nach Filtration durch ein 0,45 μ m Membranfilter in eine Ampulle abgefüllt wurde.

Beispiel 5 (Tablette)

In 100 ml Wasser wurden 7 g Hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) sowie 0,5 g Medroxyprogesteronacetat gelöst. Anschließend wurde das Wasser auf einem Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand (75 mg) wurde pulverisiert und mit 366 mg Calcium-hydrogenphosphat. 2H₂O, 60 mg Maisstärke, 120 mg Cellulosepulver (mikrokristallin), 4,2 mg hochdisperse Kieselsäure (Aerosil® 200) und 4,8 mg Magnesiumstearat zu Tabletten mit einem Endgewicht von 630,0 mg und pro Einzeldosis 5 mg Wirkstoff verarbeitet. Die Lösungsgeschwindigkeit des Medroxyprogesteronacetats aus dieser Zubereitung ist etwa 21 mal höher als bei Einsatz der gleichen Tablettenhilfsstoffe ohne Zusatz des β -Cyclodextrinethers.

Beispiel 6

In 100 ml Wasser oder Zuckerlösung (5 %-ige wässrige Lösung) wurden 5 g Hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) und 14 mg Vitamin A-acetat durch Rühren über ca. 2,5 h unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Nach Filtration über ein 0,45 μ m Membranfilter wurde die Lösung entweder in Ampullen abgefüllt und sterilisiert oder unter Verwendung von 0,4 % Chlorbutanol als Konservierungsmittel in Tropfflaschen abgefüllt.

Beispiel 7

In 100 ml physiologischer Kochsalzlösung wurden 5 g bzw. 7,5 g Hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) und 0,5 bzw. 0,75 g Lidocain bei 30°C gelöst (B). Analog Beispiel 6 wurden daraus Injektionslösungen, Augentropfen und Lösungen für die cutane Anwendung hergestellt. Vergleicht man die anaesthesierende Wirkung dieser Lösungen am Tiermodell gegenüber einer wässrigen Lidocain-HCl-Lösung (A), so ist eine Wirkungsverlängerung von 300 % festzustellen. Versuch: Ratte, Injektion von 0,1 ml in die Schwanzwurzel in die Nähe der rechten oder linken Nervenstränge und elektrische Reizung. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4

Arzneistoffkonz. (%)	Wirkungsdauer (min)		Verlängerung (%)
	A	B	
0,5	56	163	291
0,75	118	390	330

Beispiel 8

Es wurden 6 mg Dexamethason und 100 mg Hydroxyethyl- β -cyclodextrin (MS 0.43) in 5 ml Wasser gelöst, über ein 0,22 μ m Membranfilter steril filtriert und in eine Dosier-Aerosoldose verpackt, die 0,1 ml pro Dosis freizusetzen erlaubt.

Beispiel 9

Die akute intravenöse Toxizität von einigen β -Cyclodextrinen wurde an Ratten untersucht, wobei die nachfolgenden Ergebnisse erhalten wurden. Dabei zeigte sich, daß die Toxizität der erfindungsgemäß eingesetzten Derivate überraschend eine ganze Größenordnung niedriger ist.

Tabelle 5

LD₅₀ bei Ratten (i.v.) in mg/kg Körpergewicht

β -Cyclodextrin	453
Dimethyl- β -cyclodextrin (DS = 2,0)	200 – 207
Hydroxypropyl-methyl- β -cyclodextrin (DS = 0,96; MS = 0,43)	> 2000*

* eine höhere Dosis wurde nicht getestet. Bei der Maus lag der Wert > 4000 mg/kg.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die hämolytische Wirkung der Methylether gemäß DE-A-3 118 218 mit derjenigen eines erfindungsgemäß verwendeten Ethers verglichen. Dazu wurden 100 μ l einer physiologischen Kochsalzlösung mit einem Cyclodextringehalt von 10 %, 800 μ l eines Puffers (400 mg MOPS, 36 mg Na₂HPO₄ · 2 H₂O, 1,6 g NaCl in 200 ml H₂O) und 100 μ l einer Suspension von roten Blutkörperchen (menschlichen Ursprungs, dreimal mit Kochsalzlösung gewaschen), 30 Min. lang bei 37°C gemischt. Anschließend wurde zentrifugiert und die Extinktion bei 540 nm bestimmt.

Kontrollen:

- a) 100 μ l Kochsalzlösung + Puffer → 0 % Hämolyse
- b) 900 μ l Wasser → 100 % Hämolyse

Die gefundenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 6 zusammengefaßt, wobei die Konzentrationen angegeben sind, bei denen eine 50 %-ige bzw. eine 100 % Hämolyse stattfand.

Tabelle 6

Substanz	C ₅₀ %	C ₁₀₀ %
Dimethyl- β -CD (DS = 2,0)	0,33 %	0,5 %
Methyl- β -CD (DS = 1,79)	0,53 %	0,8 %
Hydroxypropyl- methyl- β -CD (DS = 0,96 MS = 0,43 %)	1,5 %	4 %

Die Ergebnisse zeigen, daß die hämolytische Wirkung des Hydroxypropyl-methylethers etwa 5 bis 8-mal geringer ist als die des Dimethylethers gemäß Stand der Technik.

Tierversuche haben ferner ergeben, daß die Hydroxyalkylether im Gegensatz zu den Methylethern keine Irritation der Schleimhäute und Augen hervorrufen.

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Präparat mit einem Gehalt an Einschußverbindungen schwer wasserlöslicher oder in Wasser instabiler Arzneistoffe mit einem partiell veretherten β -Cyclodextrin, dessen Ethersubstituenten Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl- oder Dihydroxypropylgruppen sind, wobei ein Teil der Ethersubstituenten gegebenenfalls Methyl- oder Ethylgruppen sein können und der β -Cyclodextrinether eine Wasserlöslichkeit von über 1,8 g in 100 ml Wasser aufweist, wobei Ein-

schlußverbindungen von Retinoiden mit β -Cyclodextrinethern ausgenommen sind, soweit deren Ethersubstituenten Methyl-, Ethyl- und 2-Hydroxyethylgruppen sind.

2. Präparat nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, daß es ein partiell veretheretes β -Cyclodextrin enthält, welches einen molaren Substitutionsgrad für die Hydroxyalkylreste von 0,05 bis 10 und einen Substitutionsgrad für die Alkylreste von 0,05 bis 2,0 aufweist.

3. Präparat gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet*, daß es Arzneistoff und β -Cyclodextrinether im Molverhältnis von 1 : 6 bis 4 : 1 enthält.

4. Präparat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff ein nicht steroides Antirheumatikum, ein Steroid, ein Herzglycosid oder Derivate des Benzodiazepins, Benzimidazols, Piperidins, Piperazins, Imidazols oder Triazols enthält.

5. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Etomidat enthält.

6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Ketoconazol enthält.

7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Itraconazol enthält.

8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Levocabastin enthält.

9. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Flunarizin enthält.

10. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Tubulazol enthält.

11. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, *dadurch gekennzeichnet*, daß man den β -Cyclodextrinether in Wasser löst und den entsprechenden Arzneistoff zufügt sowie ggf. die erhaltene Lösung der Einschußverbindung nach an sich bekannten Methoden trocknet.

12. Verfahren nach Anspruch 11, *dadurch gekennzeichnet*, daß man den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand pulverisiert und, gegebenenfalls nach Zusatz weiterer Hilfsstoffe, in eine feste Applikationsform überführt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 oder 12, *dadurch gekennzeichnet*, daß man dem Wasser noch weitere physiologisch verträgliche Stoffe zusetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, *dadurch gekennzeichnet*, daß man dem Wasser Kochsalz, Glucose, Mannitol, Sorbitol, Xylitol oder einen Phosphat- oder Citratpuffer zusetzt.

Claims

1. A pharmaceutical preparation containing inclusion complexes of medicinal substances which are sparingly water-soluble or are instable in water, with a partially etherified β -cyclodextrin, the ether substituents of which are hydroxyethyl, hydroxypropyl or dihydroxypropyl groups, wherein one portion of the ether substituents may optionally be methyl or ethyl groups and the β -cyclodextrin ether has a water-solubility of more than 1.8 g in 100 ml of water, wherein inclusion complexes of retinoids with β -cyclodextrin ethers are excluded insofar as their ether substituents are methyl, ethyl and 2-hydroxyethyl groups.

2. A preparation according to Claim 1, characterised in that it contains a partially etherified β -cyclodextrin which has a molar degree of substitution for the hydroxyalkyl substituents of from 0.05 to 10 and a degree of substitution for the alkyl substituents of from 0.05 to 2.0.

3. A preparation according to either Claim 1 or Claim 2, characterised in that it contains the medicinal substance and the β -cyclodextrin ether in a molar ratio of from 1 : 6 to 4 : 1.

4. A preparation according to any one of Claims 1 to 3, characterised in that as medicinal substance it contains a non-steroid antirheumatic agent, a steroid, a cardiac glycoside or derivatives of benzodiazepin, benzimidazole, piperidine, piperazine, imidazole or triazole.

5. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains etomidate.

6. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains ketoconazole.

7. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains itraconazole.
- 5 8. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains levocabastine.
9. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains flunarizine.
- 10 10. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains tubulazole.
- 15 11. A process for the preparation of a pharmaceutical preparation according to any one of Claims 1 to 10, characterised in that the β -cyclodextrin ether is dissolved in water and the corresponding medicinal substance is added and, optionally, the resultant solution of the inclusion complex is dried in accordance with per se known methods.
12. A process according to Claim 11, characterised in that the residue obtained after removal of the solvent is pulverised and, optionally after the addition of further adjuvants, is converted into a solid administration form.
- 20 13. A process according to Claim 11 or Claim 12, characterised in that further physiologically compatible substances are added to the water.
14. A process according to Claim 13, characterised in that common salt, glucose, mannitol, sorbitol, xylitol or a phosphate or citrate buffer is added to the water.

Revendications

- 30 1. Composition pharmaceutique contenant des composés d'inclusion de médicaments peu solubles dans l'eau ou instables dans l'eau et d'une bêta-cyclodextrine partiellement étherifiée dont les radicaux d'éthers sont des groupes hydroxyéthyle, hydroxypropyle ou dihydroxypropyle, une partie des radicaux d'éthers pouvant consister le cas échéant en groupes méthyle ou éthyle et l'éther de bêta-cyclodextrine ayant une solubilité dans l'eau supérieure à 1,8 g pour 100 ml d'eau, sous réserve que les composés d'inclusion des rétinoïdes et des éthers de bêta-cyclodextrine sont exclus lorsque leurs radicaux d'éthers sont des groupes méthyle, éthyle et 2-hydroxyéthyle.
- 35 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient une bêta-cyclodextrine partiellement étherifiée présentant un degré de substitution molaire de 0,05 à 10 pour les groupes hydroxyalkyle et un degré de substitution de 0,05 à 2,0 pour les groupes alkyle.
- 40 3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient le médicament et l'éther de bêta-cyclodextrine dans un rapport molaire de 1 : 6 à 4 : 1.
- 45 4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament un médicament antirhumatismal non stéroïdique, un stéroïde, un cardioglucoside ou des dérivés de la benzodiazépine, du benzimidazole, de la pipéridine, de la pipérazine, de l'imidazole ou du triazole.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament l'Etomidat.
- 50 6. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament le Ketoconazol.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament l'Itracozazol.
- 55 8. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament le Levocabastin.
- 60 9. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament le Flunarizin.
10. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament le Tubulazol.
- 65 11. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce

EP 0 149 197 B1

que l'on dissout l'éther de bêta-cyclodextrine dans l'eau et on ajoute le médicament voulu, puis, le cas échéant, on sèche la solution du composé d'inclusion ainsi obtenue par des procédés connus en soi.

5 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'on broie le résidu obtenu après élimination du solvant et, le cas échéant, après addition d'autres produits auxiliaires, on met sous une forme d'administration solide.

13. Procédé selon l'une des revendications 11 ou 12, caractérisé en ce que l'on ajoute encore à l'eau d'autres substances acceptables pour l'usage pharmaceutique.

10 14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'on ajoute à l'eau du chlorure de sodium, du glucose, du mannitol, du sorbitol, du xylitol ou un tampon au phosphate ou au citrate.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

